

Answer 1:

**Bibliographic Information**

**Preparation of fluorophenylmethylpiperidinylethanols as nervous system agents.** Allen, John; Schofield, Joseph; Vassal, Thierry; Frost, Jonathan; Bertin, Jean. (Synthelabo S. A., Fr.). Fr. Demande (1994), 18 pp. CODEN: FRXXBL FR 2696741 A1 19940415 Patent written in French. Application: FR 92-12165 19921012. CAN 121:133978 AN 1994:533978 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

**Patent Family Information**

<u>Patent No.</u> <u>No.</u>	<u>Kind</u> <u>Date</u>	<u>Date</u>	<u>Application</u>
FR 2696741 1992-12165	A1 19921012	19940415	FR
FR 2696741	B1	19941125	

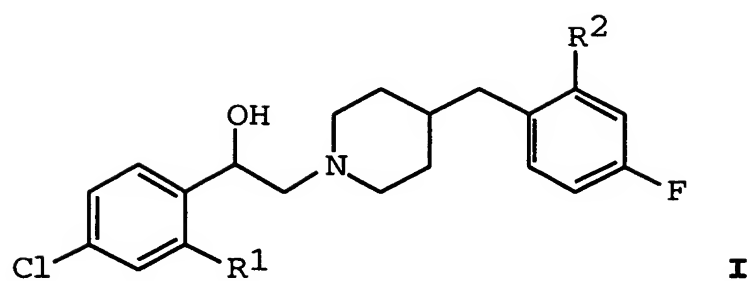
Priority Application

FR 1992-12165	19921012
---------------	----------

**Abstract**

The title compds. I [R1 = methoxy, methoxymethoxy, R2 = H; or R1 = H, R2 = methoxy, hydroxy] are prepd. I (R1 = MeO; R2 = H) was prepd. in multiple steps from 3-chloroanisole. The compds. of this invention showed EDs50 of 20 - 23 mg/Kg i. p. against electroshock-induced convulsions in mice. The compds. of this invention also showed ICs50 of 0.051 - 0.132 nM against the binding of [3H]-ifenprodil to sigma receptors.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 696 741**

②1 N° d'enregistrement national : **92 12165**

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 211/22, A 61 K 31/445

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 12.10.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 15.04.94 Bulletin 94/15.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SYNTHELABO Société Anonyme —  
FR.*

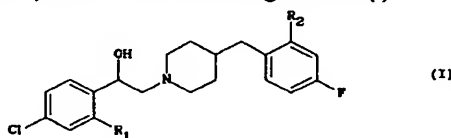
⑦2 Inventeur(s) : Allen John, Schofield Joseph, Vassal  
Thierry, Frost Jonathan et Bertin Jean.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Ludwig Jacques.

⑤4 Dérivés de 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]piperidin-1-yl] éthanol, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle, soit R<sub>1</sub> représente un groupe méthoxy ou méthoxyméthoxy et R<sub>2</sub> un atome d'hydrogène, soit R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> un groupe méthoxy ou hydroxy, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

Application en thérapeutique.

FR 2 696 741 - A1



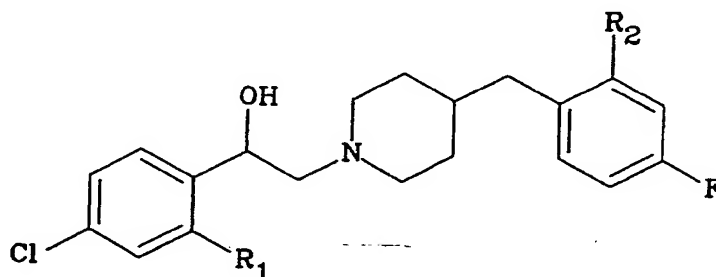
1

La présente invention a pour objet des dérivés de 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

10



(I)

15

dans laquelle, soit  $R_1$  représente un groupe méthoxy ou méthoxyméthoxy et  $R_2$  un atome d'hydrogène, soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  un groupe hydroxy ou méthoxy.

20 Ils peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides. Par ailleurs, ils peuvent se présenter sous forme d'isomères optiques purs ou de mélanges de tels isomères. Toutes ces formes font partie de l'invention.

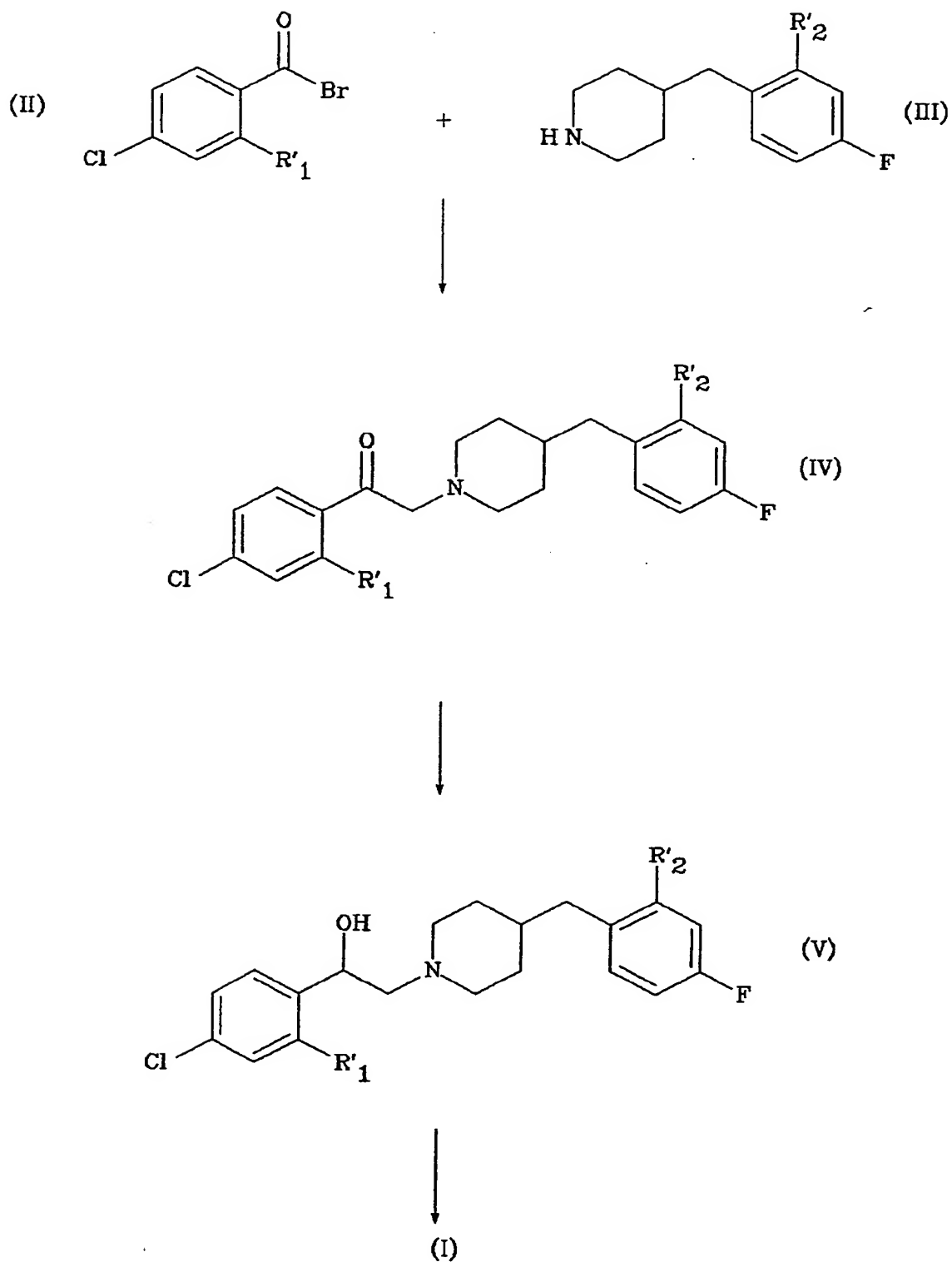
25

Des composés analogues à ceux de l'invention ont été décrits dans la demande de brevet FR 91.01088.

Selon l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par un procédé analogue à celui de la demande de brevet Fr 91.01088, illustré par le schéma ci-dessous.

Il consiste à faire réagir une bromoacétophénone de formule générale (II) avec une pipéridine de formule générale (III),  
 35 puis à réduire la cétone intermédiaire de formule générale (IV) pour obtenir le composé de formule (V).

## Schéma



Dans les formules (II), (IV) et (V),  $R'_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy et, dans les formules (III),

(IV) et (V),  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.

Dans le cas où l'on veut préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente un groupe méthoxy ou méthoxy-méthoxy,  $R'_1$  représente un groupe hydroxy et le procédé comprend une étape finale d'alkylation du groupe hydroxy.

Dans le cas où l'on veut préparer un composé de formule (I) dans laquelle  $R_2$  représente un groupe hydroxy,  $R'_2$  représente un groupe méthoxy et le procédé comprend une étape finale de déméthylation du groupe méthoxy.

Les composés de départ de formule (II) dans laquelle  $R'_1$  représente un atome d'hydrogène, et de formule (III) dans laquelle  $R'_2$  représente un atome d'hydrogène sont connus.

La méthode de préparation des composés de départ de formule (II) dans laquelle  $R'_1$  représente un groupe hydroxy, et de formule (III) dans laquelle  $R'_2$  représente un groupe méthoxy est décrite dans les exemples ci-dessous.

#### Exemple 1

(±) 1-(4-Chloro-2-méthoxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

##### 1.1 2-Bromo-1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)éthanone.

Dans un ballon tricol sous argon, muni d'un agitateur magnétique et refroidi à l'aide d'un bain de glace, on introduit 12 ml de bromure de bromoacétyle dans 200 ml de tétrachlorure de carbone sec puis, petit à petit, 37,4 g de chlorure d'aluminium. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 17,2 ml de 3-chloroanisole dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. On agite pendant 1 h au bain de glace puis 1h30mn à la température ambiante. On refroidit de nouveau au bain de glace puis on ajoute lentement dans le ballon, de la glace puis de l'acide chlorhydrique 1N. On verse le mélange dans de l'eau, puis on décante et on extrait deux fois au chloroforme. On lave la phase chloroformique à l'eau, on la



sèche sur sulfate de sodium puis on la filtre et évapore le solvant à sec.

On purifie le produit brut de plusieurs synthèses, par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 60/40 de cyclohexane et de chloroforme, pour obtenir 7 g de produit pour 25 g de 3-chloroanisole de départ.

1.2 1-(4-Chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanone.

Dans un ballon tricol sous argon, muni d'un agitateur magnétique, on introduit 4 g (16mmoles) de 2-bromo-1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)éthanone dans 100 ml d'acétonitrile sec puis on ajoute, goutte à goutte, une solution de 6,2 g de 4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine dans 50 ml d'acétonitrile sec. On agite pendant 1h, 2 g de 4-[(4-fluorophényl)méthyl] pipéridine étant rajoutés au bout de 30mn, puis on verse le mélange dans de l'eau. On extrait trois fois au chloroforme puis on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec. Le produit obtenu est utilisé tel quel, à l'étape suivante.

1.3 (±) 1-(4-Chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

Dans le ballon contenant le produit obtenu à l'étape précédente, on verse 200ml de méthanol puis on refroidit le mélange à l'aide d'un bain de glace et on ajoute 1,5 g de borohydrure de sodium en plusieurs fois. On agite pendant 1h30mn puis on ajoute de l'eau et on évapore le méthanol sous vide. On reprend le résidu dans de l'eau, puis on extrait deux fois au chloroforme, on lave la phase organique une fois avec de l'eau puis on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

On obtient 6 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 95/5 de chloroforme et de méthanol. On recristallise dans du méthanol pour obtenir finalement 2,9 g de composé.

1.4 (±) 1-(4-Chloro-2-méthoxyphényl)-2-[4-[4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit 950 mg (2,6mmoles) de 1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol cristallisé, 30 ml de chlorure de méthylène, 30 ml d'eau, 200 mg d'hydrogénéosulfate de tétrabutylammonium, 2 ml de soude (d=1,33) et 124 µl de sulfate de diméthyle.

On agite le mélange et on rajoute 50 µl de sulfate de diméthyle au bout de 1h30mn, de 2h30mn et de 3h30mn, et on agite encore pendant 1h. On décante puis on extrait deux fois au chloroforme, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

On obtient 1,4 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 97/3 de chloroforme et de méthanol pour donner 1,2 g de produit. On recristallise dans de l'éthanol pour obtenir 900 mg de produit.

Point de fusion : 109-110°C.

Exemple 2

(±) 1-(4-Chloro-2-méthoxyméthoxyphényl)-2-[4-[4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit 4,15 g (11,5 mmoles) de (±) 1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, 100 ml de dichlorométhane, 100 ml d'eau, 5 ml de lessive de soude (d= 1,33), 300 mg d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium et 870 µl de chlorométhylméthyléther. On agite le mélange pendant 1h 10 mn puis on rajoute 500 µl de chlorométhylméthyléther et on ajoute encore 500 µl de chlorométhylméthyléther au bout de 2h. On agite encore pendant 2h, puis on décante et on extrait une fois avec du chloroforme. On lave la phase organique une fois avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec. On obtient 5,1 g de produit brut.

On chromatographie 1 g de produit sur gel se silice avec un

mélange 50/50 de chloroforme et de méthanol. On recristallise les fractions obtenues dans un mélange 1/9 d'éther diéthylique et de pentane. On obtient 590 mg de composé. Point de fusion : 96-98°C.

### Exemple 3

(±) 1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

#### 3.1 5-Fluoro-2-méthylanisole.

Dans un ballon tricol refroidi à l'aide d'un bain de glace, on introduit 29,3 g (232 mmoles) de 5-fluoro-2-méthylphénol, 38,5 g de carbonate de potassium et 200 ml d'acétone. On ajoute ensuite, sous agitation, 35 ml de sulfate de diméthyle, puis on agite à la température ambiante pendant 2h30mn. On verse le mélange dans de l'eau puis on extrait trois fois au chloroforme. On lave la phase organique une fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

Après plusieurs synthèses, on obtient 39 g de produit brut qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

#### 3.2 Acétate de (4-fluoro-2-méthoxy)benzyle.

On introduit dans un ballon, 20 g (142mmoles) de 5-fluoro-2-méthylanisole, 200 ml d'acide acétique et 64,8 g de 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoinone. On chauffe à 100°C pendant 2h35mn puis on laisse refroidir. On verse alors le mélange sur de la glace, puis on extrait trois fois au chloroforme. On lave la phase chloroformique une fois à l'eau carbonatée, puis on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec pour obtenir 24,3 g de produit brut. On purifie le produit brut de plusieurs synthèses, par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 80/20 de chlorure de méthylène et de cyclohexane, pour obtenir 13 g de composé pour 39 g de 5-fluoro-2-méthylanisole de départ.

#### 3.3 (4-Fluoro-2-méthoxy)benzène-méthanol.

Dans un ballon muni d'un agitateur, on introduit 12,5 g (63 mmoles) d'acétate de (4-fluoro-2-méthoxy)benzyle, 200 ml

de méthanol et 20 ml de lessive de soude ( $d=1,33$ ). On agite le mélange pendant 40mn à la température ambiante puis on chauffe à 50°C et on laisse réagir pendant 1h40mn. On ajoute de l'eau puis on évapore le méthanol sous vide et on verse le résidu dans de l'eau. On extrait trois fois au chloroforme puis on lave la phase organique une fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

On obtient 10,5 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur gel de silice avec du chloroforme pur pour donner 4,9 g de composé.

### 3.4 Chlorure de (4-fluoro-2-méthoxy)benzyle.

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit 4,9 g (31 mmoles) de (4-fluoro-2-méthoxy)benzèneméthanol, 150 ml de chloroforme sec et 2,8 ml de chlorure de thionyle. On agite à la température ambiante pendant 1h40mn puis on verse le mélange sur de la glace. On extrait deux fois à l'éther diéthylique, on lave la phase étherée une fois à l'eau carbonatée et deux fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

Après plusieurs synthèses, on obtient 6,7 g de produit pour 5,5 g de (4-fluoro-2-méthoxy)benzèneméthanol de départ.

### 3.5 Diéthyl [(4-fluoro-2-méthoxy)benzyl]phosphonate.

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit 6,4 g (36 mmoles) de chlorure de (4-fluoro-2-méthoxy)benzyle et 6,3 ml de triéthylphosphite et on chauffe le mélange à 140°C. On laisse ensuite à la température ambiante pendant une nuit. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange (99/1) de chloroforme et de méthanol. On obtient 9,8 g de composé.

### 3.6 1-Benzyl-4-[(4-fluoro-2-méthoxyphényl)méthylène]-pipéridine.

Dans un ballon tricol sous argon, muni d'un agitateur magnétique et refroidi à l'aide d'un bain de glace, on introduit 1,15 g d'hydrure de sodium à 60% dans de l'huile et

4 g (14 mmoles) de diéthyl (4-fluoro 2-méthoxy)benzyl-phosphonate dans 40 ml de diméthylformamide sec. On agite le mélange pendant 30mn puis on ajoute 4ml de N-benzyl pipéridone dans 40 ml de diméthylformamide sec. On chauffe ensuite à 50°C pendant 4h30mn, en rajoutant un peu d'hydrure de sodium, on place le produit au réfrigérateur pendant une nuit, puis on le verse lentement sur de la glace. On ajoute de l'eau et on extrait deux fois à l'éther diéthylique. On lave la phase étherée deux fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

On purifie le produit brut obtenu, par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 70/30 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. Après plusieurs synthèses, on obtient 7,1 g de composé pour 9,8 g de phosphonate de départ.

### 3.7 4-[(4-Fluoro-2-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine.

On introduit dans un appareil de Parr, 3,6 g de 1-benzyl-4-[(4-fluoro -2-méthoxyphényl)méthylène]pipéridine, 150 ml d'éthanol et 1 g de charbon palladié à 5% et on hydrogène sous pression pendant 7 heures.

On filtre ensuite le catalyseur, on le rince avec de l'éthanol puis on évapore le filtrat à sec.

On obtient 2,5g de composé.

### 3.8 1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-méthoxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanone.

Dans un ballon tricol sous argon, muni d'un agitateur magnétique, on introduit 1 g (4,3 mmoles) de 4-[(4-fluoro-2-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine, 710 mg de carbonate de potassium, 40 ml d'acétonitrile sec et 1 g de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)éthanone. On agite le mélange pendant 40mn puis on le verse dans de l'eau. On extrait ensuite deux fois au chloroforme, on lave la phase organique à l'eau, puis on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

Le produit obtenu est utilisé tel quel à l'étape suivante.

3.9 (±) 1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[4-fluoro-2-méthoxyphényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

Dans le ballon contenant le produit obtenu à l'étape précédente, on verse 50 ml de méthanol et on refroidit à l'aide d'un bain de glace. On ajoute ensuite, sous agitation, 500 mg de borohydrure de sodium, puis de l'eau et on évapore le méthanol sous vide. On verse le résidu dans de l'eau, on extrait deux fois au chloroforme, puis on lave la phase organique une fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec. Après plusieurs synthèses, on obtient 2 g de composé pour 1,9 g de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)éthanone de départ. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 98,5/1,5 de chloroforme et de méthanol. On obtient 1,5 g de produit. Après dissolution dans le minimum de chlorure de méthylène, on recristallise par addition d'éther diéthylique et de pentane, pour obtenir 1,2 g de composé.

Point de fusion : 140-141°C.

Exemple 4

(±) 1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

Dans un ballon tricol sous argon, muni d'un agitateur magnétique et refroidi à -70°C, on introduit 1,35 g (3,5 mmoles) de (±) 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-méthoxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et 40 ml de dichlorométhane sec.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,35 ml de tribromure de bore dans 20 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange à -70°C puis on laisse remonter la température vers 0°C et on agite pendant 40mn. On ajoute alors de la glace puis de l'eau et on alcalinise avec de l'ammoniaque. On extrait deux fois au chloroforme puis on lave la phase organique une fois avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant à sec.

Après plusieurs synthèses, on obtient 2,5 g de composé pour

2,35 g de produit de départ.

On chromatographie sur alumine, d'abord avec un mélange 99/1 puis avec un mélange 98,5/1,5 de chloroforme et de méthanol.

On obtient 1,2 g de produit. Après dissolution dans le minimum de chlorure de méthylène, on recristallise par addition d'éther diéthylique et de pentane. On obtient 1,005 g de composé.

Point de fusion : 151-152°C.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives de médicaments.

Les composés de l'invention ont, en particulier, fait l'objet d'un essai d'activité vis-à-vis des convulsions maximales induites chez la souris par électrochoc supramaximal.

Le protocole de cet essai est décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 111-126 (1982).

30 minutes après administration intrapéritonéale du composé à tester, on note le nombre de souris présentant des convulsions (extensions des pattes arrière), immédiatement après application d'un courant électrique (0,4 s, 60 mA, 50 Hz) à l'aide d'électrodes transcornéennes. Les résultats sont exprimés par la DA<sub>50</sub>, dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 96, 99-113 (1949)) à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris. Les DA<sub>50</sub> de certains des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 20 et 23 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison du [<sup>3</sup>H]ifenprodil aux récepteurs sensibles aux polyamines du cortex cérébral de rat, d'après le protocole décrit par Schoemaker et coll., *Eur. J. Pharmacol.*, 176, 249-250, (1990).

Le rat mâle Sprague-Dawley de 150 à 230 g est sacrifié et le cortex cérébral est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 0°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax™ (Ika-Works) ou Polytron™ (Kinematica).

L'homogénat est lavé deux fois par centrifugation pendant 10mn à 45000xg, le culot étant remis en suspension dans du tampon frais. Le culot final est repris dans 20 volumes du même tampon.

Un aliquote de 100 µl de cette suspension est incubé dans un



volume final de 1000  $\mu$ l avec 1 nM de [ $^3$ H]ifenprodil (activité spécifique : 30 à 35 Ci/mmol) pendant 120mn à 0°C, en présence de 3  $\mu$ M de GBR 12909 (Research Biochemicals Inc., Natick, MA, USA), en l'absence ou en présence de substance compétitrice.

Après incubation, le mélange est dilué avec 5 ml de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 0°C) glacé et les membranes sont récupérées par filtration sur des filtres Whatman GF/B<sup>TM</sup> pré-traités avec de la polyéthylèneimine à 0,05%, puis lavés avec deux fois 5 ml de tampon glacé.

On détermine la liaison non spécifique avec l'ifenprodil 10 $\mu$ M, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe de 50% la liaison du [ $^3$ H]ifenprodil.

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention se situent entre 0,224 et 1 nM.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison du [ $^3$ H]ifenprodil aux récepteurs sigma du cortex cérébral de rat (Schoemaker et coll., *Eur. J. Pharmacol.*, 183, 1670, (1990)).

Le rat mâle Sprague-Dawley de 150 à 230 g est sacrifié et le cortex cérébral est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 25°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax<sup>TM</sup> (Ikawerk) ou Polytron<sup>TM</sup> (Kinematica).

L'homogénat est lavé deux fois par centrifugation pendant 10 minutes à 45000xg, le culot étant remis en suspension dans du tampon frais. Le culot final est repris dans 20 volumes du même tampon.

Un aliquote de 100  $\mu$ l de cette suspension est incubé dans un volume final de 1000  $\mu$ l avec 0,5 nM de [ $^3$ H]ifenprodil (activité spécifique : 30 à 35 Ci/mmol) pendant 30 minutes à 37°C, en l'absence ou en présence de substance compétitrice. Après incubation les membranes sont récupérées par filtration sur des filtres Whatman GF/B<sup>TM</sup> pré-traités avec de la polyéthylèneimine à 0,05%, puis lavés avec deux fois 5 ml de tampon glacé.

On détermine la liaison non spécifique avec de l'ifenprodil 10 $\mu$ M, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et

on calcule la concentration  $CI_{50}$ , concentration qui inhibe de 50% la liaison du [ $^3H$ ]ifenprodil.

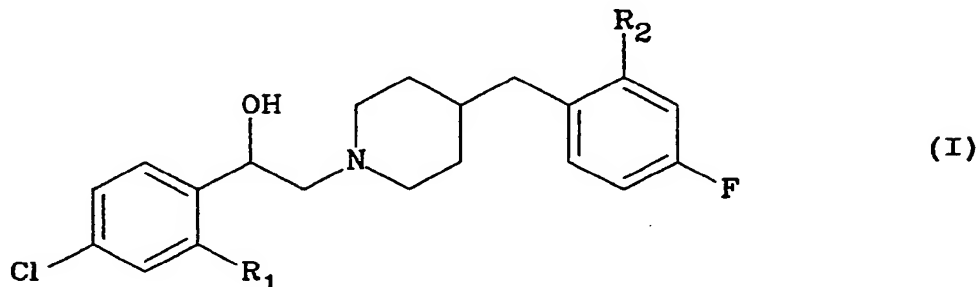
Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention se situent entre 0,051 et 0,132 nM.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention suggèrent qu'ils peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention de désordres cérébraux tels que ceux qui sont consécutifs, par exemple, à une attaque ischémique, un arrêt cardiaque ou respiratoire, une thrombose ou une embolie cérébrale, pour le traitement de la sénilité cérébrale, de la démence consécutive aux infarctus multiples, de la démence sénile, par exemple de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Pick, pour le traitement de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et d'autres maladies neurodégénératives telles que la chorée de Huntington, pour le traitement de la schizophrénie, pour le traitement des traumatismes crâniens ou spinaux, pour le traitement des états convulsifs et pour le traitement de certains cancers.

A cet effet il peuvent être présentés sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions buvables ou injectables, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 100 mg de substance active par voie parentérale et de 5 à 500 mg de substance active par voie orale.

## REVENDEICATIONS

1) Composés, sous forme d'isomères optiques purs ou de mélange de tels isomères, répondant à la formule générale (I)



dans laquelle, soit  $R_1$  représente un groupe méthoxy ou méthoxyméthoxy et  $R_2$  un atome d'hydrogène, soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  un groupe hydroxy ou méthoxy, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

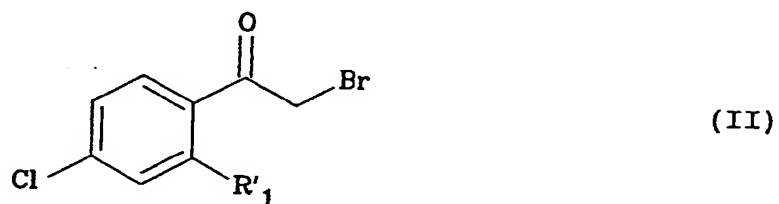
2) Le 1-(4-chloro-2-méthoxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

3) Le 1-(4-chloro-2-méthoxyméthoxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

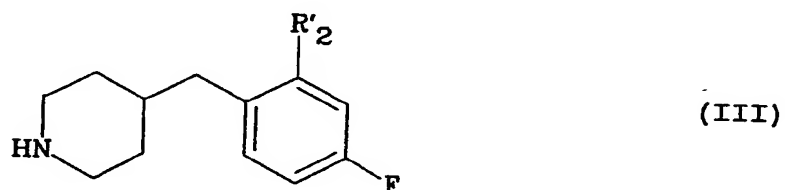
4) Le 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-méthoxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

5) Le 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluoro-2-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

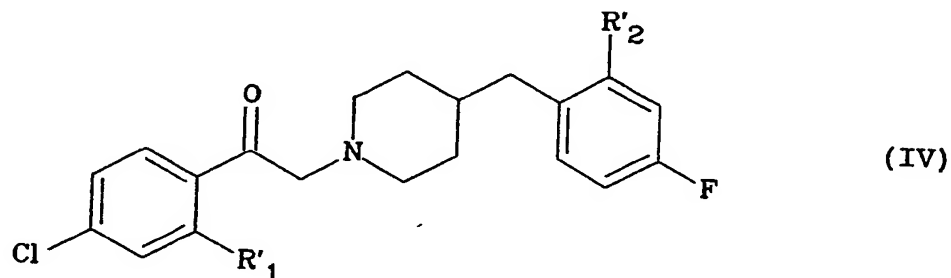
6) Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir une bromoacétophénone de formule générale (II)



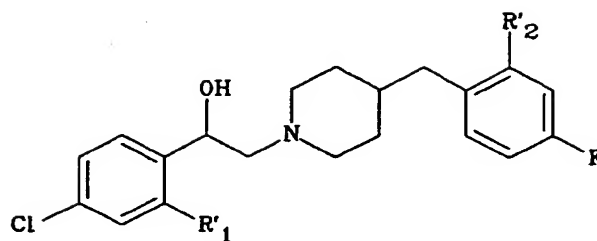
avec une pipéridine de formule (III)



formules dans lesquelles,  
soit R'<sub>1</sub> représente un groupe hydroxy et R'<sub>2</sub> un atome d'hydrogène,  
soit R'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R'<sub>2</sub> un groupe méthoxy,  
puis on réduit la cétone intermédiaire de formule générale (IV)



pour obtenir un composé de formule (V)



(V)

et, dans le cas où R'<sub>1</sub> est un groupe hydroxy, on le transforme en groupe méthoxy ou méthoxyméthoxy et, dans le cas où R'<sub>2</sub> est un groupe méthoxy, on le transforme éventuellement en groupe hydroxy.

7) Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D	FR-A-2 672 286 (SYNTHELABO) 7 Août 1992	
Y	* le document en entier *	1-7
X	* revendication 1 *	1,7
Y	EP-A-0 109 317 (SYNTHELABO) 23 Mai 1984 * le document en entier *	1-7
Y	FR-A-2 628 740 (SYNTHELABO) 22 Septembre 1989 * le document en entier *	1-7
A	EP-A-0 063 084 (SYNTHELABO) 20 Octobre 1982 * le document en entier *	1-7
A	EP-A-0 325 268 (MERRELL DOW) 26 Juillet 1989 * le document en entier *	1-7
A	EP-A-0 208 235 (MERRELL DOW) 14 Janvier 1987 * le document en entier *	1-7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche 10 MARS 1993		Examineur Bernd Kissler
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant		